



CONFÉDÉRATION SUISSE
OFFICE FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

(51) Int. Cl. 3: C 07 D 211/58
A 61 K 31/445

Brevet d'invention délivré pour la Suisse et le Liechtenstein
Traité sur les brevets, du 22 décembre 1978, entre la Suisse et le Liechtenstein



(12) FASCICULE DU BREVET A5

628 885

(21) Numéro de la demande: 13838/77

(73) Titulaire(s):
Anphar S.A., Madrid (ES)

(22) Date de dépôt: 01.01.1978
Dates déterminantes pour le rang:
16.11.76; 14.11.77 (art. 144 al. 2 LBI)

(72) Inventeur(s):
Dr. José Prieto Soto, Barcelona (ES)
Dr. José Boix Iglesias, Barcelona (ES)
Dr. Armando Vega Noverola, Barcelona (ES)
Dr. Robert Geoffrey William Spickett, Barcelona (ES)
Dr. Jacinto Moragues Mauri, Barcelona (ES)

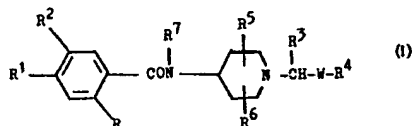
(24) Brevet délivré le: 31.03.1982

(45) Fascicule du brevet
publié le: 31.03.1982

(74) Mandataire:
Pierre Ardin & Cie, Genève

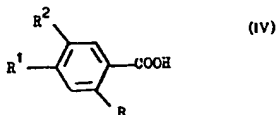
(54) Dérivé de la pipéridine.

(57) Le dérivé de la pipéridine de formule :

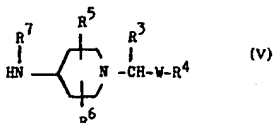


Le dérivé de la pipéridine de formule (I) constitue l'ingrédient actif de compositions pharmaceutiques destinées à s'opposer aux effets de la dopamine et à stimuler des mécanismes sérotoninergiques.

dans laquelle les divers symboles sont définis à la revendication 1, est obtenu par réaction d'un dérivé de l'acide benzoïque de formule :

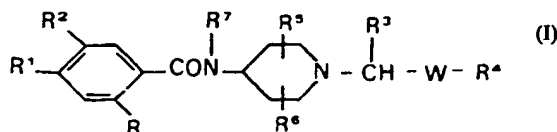


avec un dérivé de pipéridine de formule :



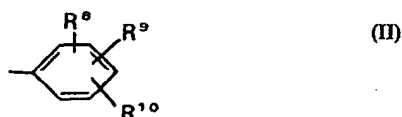
REVENDICATIONS

1. Dérivé de la pipéridine, thérapeutiquement actif, caractérisé en ce qu'il est de formule générale:



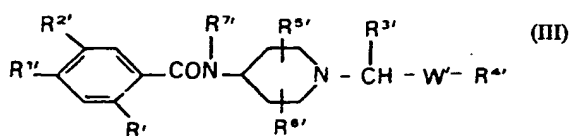
dans laquelle R représente un atome d'halogène, ou un groupe hydroxy, alcoxy inférieur, alcényloxy inférieur, alcynyloxy inférieur ou aralcoyloxy, ou un groupe acyloxy inférieur, dans lequel la fraction acyle est dérivée d'un acide carboxylique; R¹ représente un atome d'hydrogène ou un groupe amino, alcoylamino inférieur, dialcoylamino inférieur ou un groupe acylamino inférieur, dans lequel la fraction acyle est dérivée d'un acide carboxylique; R² représente un groupe nitro ou trifluorométhyle ou thioalcoyle inférieur ou un groupe alcoylsulfonyle inférieur, ou bien R¹ et R² forment ensemble un groupe triazoïque; R³ représente un atome d'hydrogène ou un groupe alcoyle inférieur ou alcényle inférieur, ou un groupe cycloalcoyle ou cycloalcényle présentant de 3 à 7 atomes de carbone dans le noyau, ou un groupe phényle; R⁴ représente un groupe cycloalcoyle présentant de 3 à 7 atomes de carbone dans le noyau, ou un groupe aroyle, aryle ou hétérocyclyle; R⁵, R⁶ et R⁷ représentent chacun un atome d'hydrogène, un groupe alcoyle inférieur, alcényle inférieur ou benzyle, et W représente une liaison simple ou un groupe alcoylène inférieur ou alcénylène inférieur, à condition que, lorsque W est une liaison simple, R³ est autre qu'un groupe cycloalcényle, ainsi que les sels d'addition d'acides, les sels de métaux alcalins, les sels de métaux alcalino-terreux et les sels d'ammonium quaternaire pharmacologiquement acceptables de ce dérivé ou son dérivé N-oxyde.

2. Dérivé de la pipéridine selon la revendication 1, caractérisé en ce que R⁴ représente un groupe phényle de formule générale:



dans laquelle R⁸, R⁹ et R¹⁰ représentent chacun un hydrogène ou un atome d'halogène ou un groupe alcoxy inférieur, hydroxy, nitro, amino, alcoylamino inférieur, dialcoylamino inférieur, trifluorométhyle ou alcoyle inférieur, ou bien R⁸ et R⁹ forment ensemble un groupe méthylènedioxy, auquel cas R¹⁰ représente un atome d'hydrogène.

3. Dérivé de la pipéridine selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est de formule générale:



dans laquelle R' représente un atome d'halogène ou un groupe hydroxy, alcoxy inférieur, allyloxy, propargyloxy, acétoxy ou benzyl-oxy; R¹' représente un atome d'hydrogène ou un groupe amino ou un groupe acylamino inférieur dans lequel la fraction acyle est dérivée d'un acide carboxylique et R²' représente un groupe nitro, méthylsulfonyle ou thiométhyle, ou bien R¹' et R²' forment ensemble un groupe triazoïque; R³' représente un atome d'hydrogène, un groupe alcoyle inférieur ou phényle; R⁴' représente un groupe cyclohexyle ou un groupe phényle substitué au choix par 1 ou 2 atomes d'halogène, des groupes alcoyle inférieurs ou alcoxy inférieurs, ou par un groupe méthylènedioxy ou trifluorométhyle ou par trois groupes méthoxy, ou bien R⁴' représente un groupe thiényl ou

naphtyle ou un groupe benzoyle substitué au choix par un atome d'halogène; R⁵, R⁶ et R⁷ représentent chacun un atome d'hydrogène ou un groupe alcoyle inférieur, et W' représente une simple liaison ou un groupe méthylène, éthylène ou vinylène, ainsi que les sels d'addition d'acides pharmacologiquement acceptables de ce dérivé.

4. Dérivé de la pipéridine selon l'une des revendications 1, 2 ou 3, caractérisé en ce que W ou W' représente une liaison simple et les sels d'addition d'acides pharmacologiquement acceptables de ce dérivé.

5. Dérivé de la pipéridine selon la revendication 3, caractérisé en ce que R' représente un groupe alcoxy inférieur, allyloxy ou propargyloxy, R¹' représente un groupe amino, R²' représente un groupe nitro, R³' représente un atome d'hydrogène, R⁴' représente un groupe phényle substitué au choix par un atome d'halogène ou par un groupe méthyle ou méthoxy, R⁵, R⁶ et R⁷ représentent chacun un atome d'hydrogène et W' représente une liaison simple ou le groupe méthylène, ainsi que les sels d'addition d'acides pharmacologiquement acceptables de ce dérivé.

6. Dérivé de la pipéridine selon la revendication 5, caractérisé en ce que R' représente le groupe méthoxy ou éthoxy.

7. Dérivé de la pipéridine selon l'une des revendications 5 ou 6, caractérisé en ce que W' représente une simple liaison.

8. Dérivé de la pipéridine selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est de formule: N-(1-benzylpipéride-4-yl)-2-méthoxy-4-amino-5-nitrobenzamide.

9. Dérivé de la pipéridine selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est de formule: N-(1-p-méthylbenzylpipéride-4-yl)-2-méthoxy-4-amino-5-nitrobenzamide.

10. Dérivé de la pipéridine selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est de formule: N-(1-p-chlorobenzylpipéride-4-yl)-2-méthoxy-4-amino-5-nitrobenzamide.

11. Dérivé de la pipéridine selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est de formule: N-(1-benzylpipéride-4-yl)-2-éthoxy-4-amino-5-nitrobenzamide.

12. Dérivé de la pipéridine selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est de formule: N-(1-phénylpyridine-4-yl)-2-méthoxy-4-amino-5-nitrobenzamide.

13. Dérivé de la pipéridine selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est de formule: N-(1-benzylpipéride-4-yl)-2-hydroxy-4-amino-5-nitrobenzamide.

14. Dérivé de la pipéridine selon la revendication 1 ou l'une des revendications 8 à 13, caractérisé en ce qu'il est salifié par un acide pharmacologiquement acceptable.

15. Dérivé de la pipéridine selon la revendication 1 ou l'une des revendications 8 à 13, caractérisé en ce qu'il est sous forme d'un sel d'ammonium quaternaire pharmacologiquement acceptable.

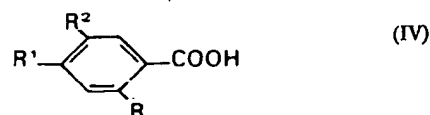
16. Dérivé de la pipéridine selon la revendication 1 ou l'une des revendications 8 à 13, caractérisé en ce qu'il est sous forme de dérivé N-oxyde.

17. Dérivé de la pipéridine selon la revendication 1, présentant un groupe hydroxy, caractérisé en ce qu'il est salifié par un métal alcalin ou un métal alcalino-terreux pharmacologiquement acceptable.

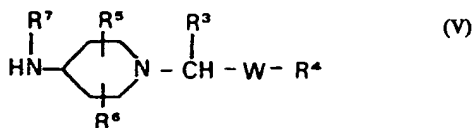
18. Dérivé de la pipéridine selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est de formule: iodure de N-(1-benzylpipéride-4-yl)-2-méthoxy-4-amino-5-nitrobenzamide méthyle.

19. Dérivé de la pipéridine selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est de formule: N'-oxyde de N-(1-benzylpipéride-4-yl)-2-méthoxy-4-acétamido-5-nitrobenzamide.

20. Procédé de préparation du dérivé de la pipéridine ou d'un de ses sels d'ammonium quaternaire ou de son dérivé N-oxyde selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'on fait réagir un dérivé réactif d'un acide benzoïque ayant la formule générale:



dans laquelle R, R¹ et R² sont définis comme dans la revendication 1 avec un dérivé de pipéridine de formule générale:



dans laquelle les divers symboles sont définis comme dans la revendication 1.

21. Procédé selon la revendication 20, caractérisé en ce qu'on utilise comme dérivé actif un halogénure, un alcoylester, un anhydride ou un anhydride mixte de l'acide benzoïque.

22. Procédé selon l'une des revendications 20 ou 21, caractérisé en ce qu'on effectue la réaction en présence d'un solvant organique inerte à une température comprise entre -5 et 120° C.

23. Procédé selon la revendication 20, caractérisé en ce qu'on fait réagir un acide benzoïque selon la formule générale (IV) avec un dérivé de formule générale (V), en présence d'un agent déshydratant dans un solvant organique inerte à une température comprise entre 20 et 110° C.

24. Procédé selon la revendication 20 pour la préparation d'un dérivé de pipéridine de formule générale (I), dans laquelle R représente un groupe hydroxy, caractérisé en ce qu'on fait réagir un composé obtenu correspondant à cette formule, mais dans laquelle R est un groupe méthoxy, avec du tribromure de bore ou du trichlorure d'aluminium, en utilisant du chlorure de méthylène ou du benzène comme solvant, à une température comprise entre 20 et 80° C, afin de transformer le groupe méthoxy en hydroxy.

25. Procédé selon la revendication 20 pour la préparation d'un dérivé de pipéridine de formule générale, dans laquelle R est un groupe hydroxy, caractérisé en ce qu'on soumet un composé obtenu correspondant à cette formule où R est un groupe acyloxy, inférieur à l'hydrolyse acide ou alcaline avec de l'acide chlorhydrique ou de l'hydroxyde de sodium, en utilisant un mélange d'eau et d'alcool renfermant de 1 à 4 atomes de carbone, comme solvant, à une température comprise entre 20 et 90° C.

26. Procédé selon l'une des revendications 20 à 23 pour la préparation d'un dérivé de pipéridine de formule générale (I), dans laquelle R¹ est un groupe amino, caractérisé en ce que le groupe amino du réactif acide benzoïque de formule générale (IV) est protégé par un groupe acyle, et en ce qu'après réaction avec le dérivé de pipéridine de formule générale (V), le groupe de protection acyle du produit intermédiaire N-acylé est éliminé par hydrolyse acide ou alcaline pour donner un composé correspondant ayant la formule générale (I), où R¹ représente un groupe amino.

27. Procédé selon l'une des revendications 20 à 26, caractérisé en ce qu'on transforme un dérivé de pipéridine de formule générale (I) en un sel d'addition d'acide pharmacologiquement acceptable.

28. Procédé selon l'une des revendications 20 à 26, caractérisé en ce qu'on effectue la transformation d'un dérivé de pipéridine de formule générale (I) où R représente un groupe hydroxy, en un sel de métal alcalin ou de métal alcalino-terreux pharmacologiquement acceptable.

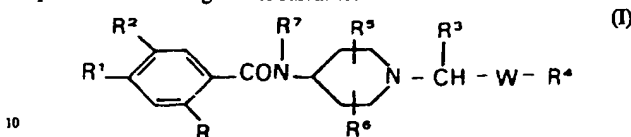
29. Procédé selon la revendication 20, caractérisé en ce qu'on effectue la transformation d'un dérivé de pipéridine de formule générale (I) obtenu en un sel d'ammonium quaternaire pharmacologiquement acceptable.

30. Procédé selon la revendication 20, caractérisé en ce qu'on transforme un dérivé de pipéridine de formule générale (I) obtenu en un dérivé N-oxyde.

31. Utilisation du dérivé de pipéridine de formule (I) d'un sel d'addition d'acide, d'un sel de métal alcalin ou alcalino-terreux ou d'un sel d'ammonium quaternaire pharmacologiquement acceptable de ce dérivé, ou d'un N-oxyde de ce dernier selon la revendication 1 comme ingrédient actif, associé à un véhicule ou à un diluant pharmacologiquement acceptable, dans une composition pharmaceutique.

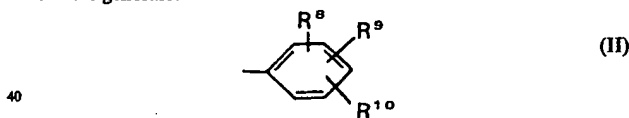
L'invention se rapporte à un dérivé de la pipéridine à usage thérapeutique, à son procédé de préparation, ainsi qu'à son utilisation dans une composition pharmaceutique.

Le dérivé de la pipéridine selon l'invention est caractérisé en ce qu'il est de formule générale suivante:



dans laquelle R représente un atome d'halogène, ou un groupe hydroxy, alcoxy inférieur, alcényloxy inférieur, alcynyloxy inférieur ou aralcoyloxy, ou un groupe acyloxy inférieur, dans lequel la fraction acyle est dérivée d'un acide carboxylique; R¹ représente un atome d'hydrogène ou un groupe amino, alcoylamino inférieur, dialcoylamino inférieur ou un groupe acylamino inférieur, dans lequel la fraction acyle est dérivée d'un acide carboxylique; R² représente un groupe nitro ou trifluorométhyle ou thioalcoyle inférieur ou un groupe alcoylsulfinyle inférieur, ou bien R¹ et R² forment ensemble un groupe triazoïque; R³ représente un atome d'hydrogène ou un groupe alcoyle inférieur ou alcényle inférieur, ou un groupe cycloalcoyle ou cycloalcényle présentant de 3 à 7 atomes de carbone dans le noyau, ou un groupe phényle, R⁴ représente un groupe cycloalcoyle présentant de 3 à 7 atomes de carbone dans le noyau, ou un groupe aroyle, aryle ou hétérocyclyle; R⁵, R⁶ et R⁷ représentent chacun un atome d'hydrogène, un groupe alcoyle inférieur, alcényle inférieur, ou benzyle, et W représente une liaison simple ou un groupe alcoylène inférieur ou alcényle inférieur, à condition que lorsque W est une liaison simple, R³ est autre qu'un groupe cycloalcényle, ainsi que les sels d'addition d'acides, les sels de métaux alcalins, les sels de métaux alcalino-terreux et les sels d'ammonium quaternaire pharmacologiquement acceptables de ce dérivé ou son dérivé N-oxyde.

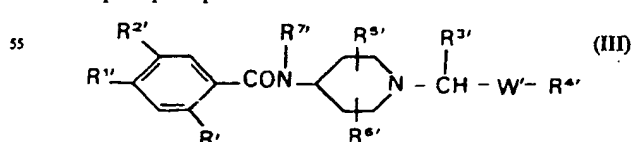
Le groupe aryle représenté par R⁴ peut être un groupe phényle de formule générale:



dans laquelle R⁸, R⁹ et R¹⁰ représentent chacun un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe alcoxy inférieur, hydroxy, nitro, amino, alcoylamino inférieur, dialcoylamino inférieur, trifluorométhyle ou alcoyle inférieur, ou R⁸ et R⁹ peuvent former ensemble un groupe méthylènedioxy, auquel cas R¹⁰ représente un atome d'hydrogène.

La désignation inférieur utilisée présentement pour les groupes alcoxy, alcényloxy, alcynyloxy, alcoyle, alcényle, alcoylène, alcénylène, thioalcoyle, alcoylsulfinyle, acyle, acyloxy et alcanoylène, signifie que le groupe en question renferme au plus 6 atomes de carbone.

Des composés préférés de formule générale I sont ceux ayant la formule plus spécifique:



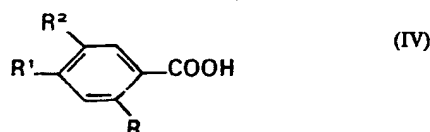
dans laquelle R' représente un atome d'halogène (de préférence le chlore) ou un groupe hydroxy, alcoxy inférieur (de préférence méthoxy ou éthoxy), un groupe allyloxy, propargyloxy, acétoxy ou benzyloxy; R^{1'} représente un atome d'hydrogène ou un groupe amino ou un groupe acylamino inférieur dans lequel la fraction acyle est dérivée d'un acide carboxylique (de préférence acétamido) et R^{2'} représente un groupe nitro, méthylsulfinyle ou thiométhyle, ou bien R^{1'} et R^{2'} forment ensemble un groupe triazoïque; R^{3'} représente un atome d'hydrogène, ou un groupe alcoyle inférieur (de préférence

méthyle) ou un groupe phényle; R⁴ représente un groupe cyclohexyle ou un groupe phényle éventuellement substitué par 1 ou 2 atomes d'halogène, des groupes alcoyle inférieur ou alcoxy inférieur, ou par un groupe méthylènedioxy ou trifluorométhyle, ou par trois groupes méthoxy, ou R⁴ représente un groupe thiényl ou naphtyl (de préférence β -naphtyl) ou un groupe benzoyle éventuellement substitué par un atome d'halogène (de préférence p-fluorobenzoyle); R⁵, R⁶ et R⁷ représentent chacun un atome d'hydrogène ou un groupe alcoyle inférieur (de préférence méthyle ou éthyle), et W' représente une liaison simple ou un groupe méthylène, éthylène ou vinylène, ainsi que les sels d'addition d'acides pharmacologiquement acceptables de ces composés.

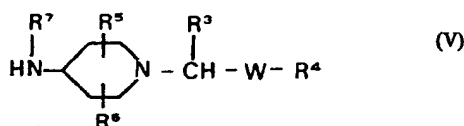
Des composés d'une grande importance sont ceux de formule générale III, dans laquelle R' représente un groupe alcoxy inférieur (méthoxy ou éthoxy), allyloxy ou propargyloxy, R¹ représente un groupe amino, R² représente un groupe nitro, R³ un atome d'hydrogène, R⁴ un groupe phényle éventuellement substitué par un atome d'halogène ou un groupe méthyle ou méthoxy (de préférence en position para), R⁵, R⁶ et R⁷ représentent chacun un atome d'hydrogène, et W' représente un groupe méthylène ou de préférence une simple liaison.

Des composés particulièrement préférés sont le N-(1-benzylpipéride-4-yl)-2-méthoxy-4-amino-5-nitrobenzamide, le N-(1-p-méthylbenzylpipéride-4-yl)-2-méthoxy-4-amino-5-nitrobenzamide, le N-(1-p-chlorobenzylpipéride-4-yl)-2-méthoxy-4-amino-5-nitrobenzamide, le N-(benzylpipéride-4-yl)-2-éthoxy-4-amino-5-nitrobenzamide, et le N-(1-phénylthylpipéride-4-yl)-2-méthoxy-4-amino-5-nitrobenzamide et leurs sels d'addition d'acides pharmacologiquement acceptables.

L'invention a également pour objet un procédé de préparation du dérivé de la pipéridine susdit, caractérisé en ce qu'on fait réagir un dérivé réactif d'un acide benzoïque de formule générale suivante:



dans laquelle R, R¹ et R² sont définis comme précédemment, avec un dérivé de pipéridine de formule générale:



dans laquelle les divers symboles sont définis comme précédemment. Le dérivé réactif dudit acide benzoïque peut être un halogénure (de préférence un chlorure), un alcoylester (de préférence un méthylester), un anhydride ou un anhydride mixte.

La réaction s'effectue de préférence en présence d'un solvant organique inerte, par exemple benzène, toluène, chloroforme, tétrahydrofurane, N,N-diméthylformamide ou dioxane, à une température comprise entre -5 et 120°C.

Les halogénures des acides benzoïques de formule générale IV peuvent être préparés en faisant réagir l'acide avec le chlorure de thionyle ou un halogénure de phosphore en présence d'un solvant organique inerte tel que benzène, toluène ou hydrocarbure halogéné. Des anhydrides mixtes des acides benzoïques de formule générale IV peuvent être préparés en faisant réagir l'acide avec, par exemple, un chloroformiate d'alcoyle en présence d'une base organique azotée, par exemple la triéthylamine, dans un solvant organique, par exemple tétrahydrofurane, N,N-diméthylformamide ou chlorure de méthylène, et à une température comprise entre -20 et +25°C. Des esters et des anhydrides des acides benzoïques de formule IV, pouvant être employés comme produits de départ dans le processus précité, peuvent être préparés à partir des acides benzoïques, suivant des méthodes connues.

Les dérivés de pipéridine de formule générale V, dans laquelle R⁷ est un atome d'hydrogène, peuvent être préparés par réduction des 4-pipéridone-oximes correspondantes avec l'hydruure de lithium/aluminium en présence de diéthyléther ou de tétrahydrofurane, ou par amination réductrice des 4-pipéridones correspondantes dissoutes dans un solvant organique, par exemple un alcool renfermant de 1 à 4 atomes de carbone, en présence de platine ou de nickel de Raney comme catalyseur. Les dérivés de pipéridine de formule générale V, où R⁷ est un groupe alcoyle inférieur, alcényle inférieur ou benzyle, peuvent être préparés à partir des composés correspondants substitués N-acylés, par réduction du groupe carbonyle en méthylène, en utilisant l'hydruure de lithium/aluminium.

D'autres dérivés de pipéridine de formule générale V peuvent être préparés par des méthodes connues.

Les dérivés de pipéridine de formule générale I peuvent également être préparés, par réaction directe d'un acide benzoïque de formule générale IV avec un dérivé de pipéridine de formule générale V, en présence d'un agent déshydratant approprié. De tels agents sont: le tétrachlorure de silicium, un mono-, di- ou trialkoxysilylchlorure, le tétrachlorure de titane, le N,N'-dicyclohexylcarbodiimide, le chlorure de thionyle, l'anhydride sulfurique dans le sulfoxyde de diméthyle, le chlorure de toluène-p-sulfonyl, l'acétone diméthylacétal ou un agent polymère déshydratant. La réaction s'effectue dans un solvant organique inerte, par exemple chlorure de méthylène, acétone, pyridine, acétate d'éthyle ou dioxane, à une température comprise entre 20 et 110°C.

Les dérivés de pipéridine de formule générale I, où R représente un groupe hydroxy, peuvent être préparés, également à partir des dérivés O-méthylés correspondants de formule générale I (où R représente un groupe méthoxy) en faisant réagir ces composés avec du tribromure de bore ou du trichlorure d'aluminium, en utilisant le chlorure de méthylène ou le benzène comme solvant, à une température comprise entre 20 et 80°C. Les composés O-méthylés employés comme produits de départ dans ce procédé peuvent être préparés suivant les méthodes précédemment décrites en utilisant des produits de départ dans lesquels R représente un groupe méthoxy.

Les dérivés de pipéridine de formule générale I, où R représente un groupe hydroxy, peuvent également être préparés à partir des dérivés O-acylés correspondants de formule générale I, où R représente un groupe acyloxy. Dans ce cas, les dérivés O-acylés sont hydrolysés par l'acide chlorhydrique dilué par l'hydroxyde de sodium ou de potassium en solution aqueuse alcoolique, à une température comprise entre 20 et 90°C.

Dans la préparation des composés de formule générale I dans laquelle R¹ représente un groupe amino, il est parfois conseillé d'utiliser, comme produits de départ, des composés correspondants dans lesquels le groupe amino est protégé par un groupe acyle, ce groupe acyle de protection étant de préférence un groupe acétyle, chloroacétyle, trifluoroacétyle ou phthaloyl. Après la réaction, les produits intermédiaires N-acylés sont soumis à l'hydrolyse acide ou alcaline, en vue de fournir les composés correspondants de formule générale I où R¹ représente un groupe aminé. L'hydrolyse acide des composés N-acylés peut se faire par chauffage avec l'acide chlorhydrique dilué, de préférence au point d'ébullition du mélange réactionnel, tandis que l'hydrolyse alcaline se fait de préférence à une température comprise entre 20 et 90°C, avec l'hydroxyde de sodium ou de potassium en solution alcoolique aqueuse.

Les dérivés de la pipéridine de formule générale I présentent, comme propriétés pharmacologiquement principales, la faculté de s'opposer aux effets de la dopamine ou des agents dopaminergiques d'origine endogène ou exogène, et de provoquer la stimulation des mécanismes sérotoninergiques. Dans le cas où le contrôle homéostatique est un équilibre entre les mécanismes dopaminergiques et sérotoninergiques, ces deux actions sont synergiques, et la contribution précise de chacune d'elles dans la réponse finale biologique est difficile à déterminer. Sous forme groupée, ces composés ont présenté des activités que l'on peut considérer comme favorables dans le traitement de divers dysfonctionnement cérébraux, de l'obésité et de

troubles gastro-intestinaux chez les mammifères, y compris l'homme. Leurs propriétés caractéristiques manifestées chez les animaux expérimentaux sont : l'antagonisme des effets des agents dopaminergiques tels que l'apomorphine, l'induction de catatonie, la production d'anesthésie locale, la stimulation du transit gastro-intestinal et l'induction d'effets à la fois spasmodiques et spasmolytiques sur les muscles lisses, conformément au tonus initial de repos.

Toutefois, du fait que, dans les séries antidopaminergiques, les propriétés sérotoninergiques et d'anesthésie locale n'agissent pas nécessairement en parallèle, les applications cliniques des divers dérivés peuvent être bien différentes. Sous forme groupée, ces composés peuvent être utilisés dans le traitement d'une variété d'états affectant le système nerveux central, tels que psychose aiguë et chronique, psychose maniaque, schizophrénie, troubles sérieux du comportement, états dépressifs non mélancoliques et migraines, et sont efficaces dans le traitement de nausées et de vomissements d'origines diverses, provenant par exemple de troubles gastro-intestinaux, insuffisances cardiaques congestives, états postopératoires, etc., ainsi que dans le traitement d'autres troubles gastro-intestinaux tels que dyspepsie, flatulences, insuffisances biliaires, hernies hiatales, ulcères peptiques, reflux œsophagien, gastrite, duodénite et cholélithiase. Ces composés peuvent être également utilisés dans le traitement de l'obésité et des états associés où l'administration d'un agent supprimant l'appétit est autorisée.

Pour les utilisations thérapeutiques, les composés de formule générale I peuvent être employés sous la forme de sels d'addition d'acides minéraux ou organiques biologiquement et pharmaceutiquement acceptables, tels que sulfates, hydrohalogénures (par exemple chlorures), phosphates, alcanesulfonates inférieurs, arylsulfonates et sels des acides aliphatiques ou aromatiques de 1 à 20 atomes de carbone pouvant renfermer une ou plusieurs doubles liaisons ou d'autres groupements fonctionnels tels que hydroxy, alcoxy inférieur, amino ou céto, par exemple des fumarates.

Les dérivés de pipéridine de formule générale I, dans laquelle R représente un groupe hydroxy, peuvent également former des sels pharmacologiquement acceptables avec des métaux alcalins ou alcalino-terreux, ces sels étant obtenus en faisant réagir les dérivés de formule I, où R est un groupe hydroxy, avec un carbonate ou un hydroxyde de métal alcalin ou alcalino-terreux en utilisant l'eau, le méthanol ou l'éthanol comme solvant, à une température comprise entre 40 et 100°C.

Ces sels peuvent également être employés à des fins thérapeutiques sous la forme de sels d'ammonium quaternaire pharmacologiquement acceptables, tels que les sels formés par réaction des composés de formule générale I, avec des sulfates ou des halogénures d'alcoyle inférieur ou sous la forme de dérivés oxygénés dans lesquels l'oxygène est relié à l'atome d'azote du noyau de pipéridine, à savoir les N-oxydes.

Les sels d'addition d'acides, les sels d'ammonium quaternaire et les N-oxydes pharmacologiquement acceptables des composés de formule générale I peuvent être préparés suivant des méthodes connues.

L'invention a également pour objet l'utilisation, dans une composition pharmaceutique, du dérivé de la pipéridine de formule I ou d'un sel d'addition d'acide, d'un sel de métal alcalin ou de métal alcalino-terreux ou d'un sel d'ammonium quaternaire pharmacologiquement acceptable de ce dérivé, ou d'un N-oxyde de ce dernier comme ingrédient actif associé à un véhicule ou à un diluant pharmaceutiquement acceptable. De préférence, les compositions sont préparées sous une forme appropriée pour l'administration orale, topique, percutanée ou parentérale. Les véhicules ou diluants pharmaceutiquement acceptables qui sont mélangés avec le ou les composés actifs ou les sels ou N-oxydes de ces composés, en vue de former les compositions de l'invention, sont bien connus en eux-mêmes et les excipients utilisés sont fonction de la méthode appliquée pour l'administration desdites compositions. Ces compositions sont de préférence adaptées pour l'administration *per os*. Dans ce cas, les compositions pour l'administration orale peuvent

se présenter sous la forme de comprimés, capsules, pastilles ou granulés effervescent, ou de préparations liquides telles que mélanges, élixirs, sirops ou suspensions renfermant toutes un ou plusieurs composés de l'invention; ces préparations sont obtenues suivant des méthodes bien connues dans la technique.

Les diluants pouvant être utilisés dans la préparation de ces compositions comprennent des diluants liquides et solides qui sont compatibles avec l'ingrédient actif, conjointement avec des agents colorants ou aromatisants si on le désire. Des comprimés ou capsules peuvent renfermer avantageusement de 0,1 à 20 mg et, de préférence, de 0,1 à 5 mg d'ingrédient actif ou la quantité équivalente d'un sel d'addition d'acide, de métal alcalin ou alcalino-terreux ou d'ammonium quaternaire ou d'un N-oxyde de ces compositions.

Les compositions liquides adaptées pour l'emploi par voie orale peuvent se présenter sous forme de solutions ou de suspensions. Les solutions peuvent être des solutions aqueuses d'un sel soluble ou d'un autre dérivé du composé actif associé avec, par exemple, du sucre pour former un sirop. Les suspensions peuvent renfermer un composé actif insoluble selon l'invention ou un sel d'addition d'acide, un sel de métal alcalin ou alcalino-terreux ou un sel d'ammonium quaternaire de ce composé, associé avec de l'eau, conjointement avec un agent de mise en suspension ou un agent aromatisant.

Les compositions pour l'injection parentérale peuvent être préparées à partir des sels solubles, lesquels peuvent être lyophilisés ou non et dissous dans l'eau ou dans un fluide approprié pour injection parentérale.

Les composés peuvent être mélangés avec d'autres agents actifs, antiacides et antiulcères (à l'exclusion d'agents anticholinergiques) pour l'usage par voie orale ou, dans des cas appropriés, par voie parentérale.

Les dosages des composés les plus intéressants, utilisés pour des effets tranquillisants et antiémétiques, semblent se situer entre 0,5 et 50 mg/d. Les dosages employés pour des indications par voie gastro-intestinale se situent également dans la même gamme.

Les exemples suivants illustrent le procédé de préparation du dérivé de la pipéridine selon l'invention.

Exemple 1:

A une solution d'acide 2-méthoxy-4-amino-5-nitrobenzoïque (6,4 g; 0,03 mol) dans le N,N-diméthylformamide (175 ml), on ajoute une solution de triéthylamine (3 g; 0,03 mol) dans le N,N-diméthylformamide (5 ml). On refroidit le mélange à -5 à -10°C et l'on ajoute une solution de chloroformate d'éthyle (3,3 g; 0,03 mol) dans le N,N-diméthylformamide (5 ml). Le mélange réactionnel est agité à la même température pendant 0,5 h, puis on ajoute une solution de 1-benzyl-4-aminopipéridine (5,7 g; 0,03 mol) dans le N,N-diméthylformamide (15 ml). Après agitation pendant 1 h à -5 à -10°C, la température est ramenée à la température ambiante au cours d'une nuit. On élimine le solvant sous vide et le résidu est versé dans une solution aqueuse de bicarbonate de sodium. Le solide formé est extrait à épuisement avec du chlorure de méthylène, les couches organiques sont lavées avec une solution aqueuse de bicarbonate de sodium, puis avec de l'eau, séchées (Na₂SO₄), puis on élimine le solvant sous vide. On obtient le N-(1-benzylpipéride-4-yl)-2-méthoxy-4-amino-5-nitrobenzamide (9,3 g) que l'on transforme en son chlorhydrate par traitement avec une solution saturée d'acide chlorhydrique dans l'éthanol; le chlorhydrate fond à 218-220°C (déc.).

Les dérivés suivants sont préparés d'une façon similaire: le N-(1-cyclohexylméthylpipéride-4-yl)-2-méthoxy-4-amino-5-nitrobenzamide, dont le chlorhydrate fond à 215-217°C (déc.); le N-[1-(1-phényléthyl)pipéride-4-yl]-2-méthoxy-4-amino-5-nitrobenzamide, dont le chlorhydrate fond à 235-236°C; le N-(1-méthylbenzylpipéride-4-yl)-2-méthoxy-4-amino-5-nitrobenzamide, dont le chlorhydrate monohydrate fond à 178-180°C; le N-(1-p-méthylbenzylpipéride-4-yl)-2-méthoxy-4-amino-5-nitrobenzamide, dont le chlorhydrate fond à 202-204°C;

le N-(1-p-chlorobenzylpipéride-4-yl)-2-méthoxy-4-amino-5-nitrobenzamide, dont le chlorhydrate fond à 238-241°C (déc.);
 le N-[1-(2-méthoxy-5-chlorobenzyl)pipéride-4-yl]-2-méthoxy-4-amino-5-nitrobenzamide, dont le fumarate fond à 219-221°C (déc.);
 le N-[1-3,4,5-triméthoxybenzyl)pipéride-4-yl]-2-méthoxy-4-amino-5-nitrobenzamide, dont le chlorhydrate fond à 181-183°C (déc.);
 le N-(1-phénylthiopyrrolidone-4-yl)-2-méthoxy-4-amino-5-nitrobenzamide, dont le chlorhydrate fond à 240-242°C (déc.);
 le N-(1-cinnamylpipéride-4-yl)-2-méthoxy-4-amino-5-nitrobenzamide, dont le fumarate fond à 236-238°C (déc.);
 le N-méthyl-N-(1-diphénylméthylpipéride-4-yl)-2-méthoxy-4-amino-5-nitrobenzamide, dont le chlorhydrate fond à 267-269°C (déc.);
 le N-[1-(2-thiénylméthyl)pipéride-4-yl]-2-méthoxy-4-amino-5-nitrobenzamide, dont le chlorhydrate fond à 208-210°C (déc.);
 le N-méthyl-N-(1-benzylpipéride-4-yl)-2-méthoxy-4-amino-5-nitrobenzamide, dont le fumarate fond à 141-143°C;
 le N-(1-benzyl-3-méthylpipéride-4-yl)-2-méthoxy-4-amino-5-nitrobenzamide, dont le fumarate fond à 210-212°C;
 le N-(1-m-trifluorométhylbenzylpipéride-4-yl)-2-méthoxy-4-amino-5-nitrobenzamide, dont le chlorhydrate monohydrate fond à 177-179°C (déc.);
 le N-(1-benzylpipéride-4-yl)-2-méthoxy-4-acétamido-5-nitrobenzamide, dont le fumarate fond à 204-206°C;
 le N-(1-p-méthylbenzylpipéride-4-yl)-2-méthoxy-4-acétamido-5-nitrobenzamide, dont le fumarate fond à 199-200°C (déc.);
 le N-(1-p-chlorobenzylpipéride-4-yl)-2-méthoxy-4-acétamido-5-nitrobenzamide, dont le fumarate fond à 186-188°C (déc.);
 le N-[1-(2-méthoxy-5-chlorobenzyl)pipéride-4-yl]-2-méthoxy-4-acétamido-5-nitrobenzamide, dont le fumarate fond à 191-193°C;
 le N-[1-(3,4,5-triméthoxybenzyl)pipéride-4-yl]-2-méthoxy-4-acétamido-5-nitrobenzamide, dont le fumarate fond à 220-222°C (déc.);
 le N-[1-(1-phényléthyl)pipéride-4-yl]-2-méthoxy-4-acétamido-5-nitrobenzamide, dont le fumarate fond à 213-214°C;
 le fumarate de bis[N-(1-phénylthiopyrrolidone-4-yl)-2-méthoxy-4-acétamido-5-nitrobenzamide], p.f. 209-211°C (déc.);
 le N-(1-cinnamylpipéride-4-yl)-2-méthoxy-4-acétamido-5-nitrobenzamide, dont le fumarate fond à 201-203°C;
 le N-[1-(2-thiénylméthyl)pipéride-4-yl]-2-méthoxy-4-acétamido-5-nitrobenzamide, dont le fumarate fond à 203-205°C;
 le N-méthyl-N-(1-benzylpipéride-4-yl)-2-méthoxy-4-acétamido-5-nitrobenzamide, dont le fumarate fond à 142-144°C;
 le N-(1-cyclohexylméthylpipéride-4-yl)-2-méthoxy-4-acétamido-5-nitrobenzamide, dont le fumarate fond à 217-219°C;
 le N-(1-benzylpipéride-4-yl)-2-méthoxy-4,5-azimidobenzamide, dont le chlorhydrate fond à 244-246°C (déc.);
 le fumarate de bis[N-(1-p-méthylbenzylpipéride-4-yl)-2-méthoxy-4,5-azimidobenzamide], p.f. 243-245°C (déc.);
 le fumarate de bis[N-(1-p-chlorobenzylpipéride-4-yl)-2-méthoxy-4,5-azimidobenzamide], p.f. 214-216°C (déc.);
 le N-[1-(1-phényléthyl)pipéride-4-yl]-2-méthoxy-4,5-azimidobenzamide, dont le fumarate fond à 203-205°C;
 le N-(1-cyclohexylméthylpipéride-4-yl)-2-méthoxy-4,5-azimidobenzamide, dont le chlorhydrate monohydrate fond à 239-241°C;
 le N-(1-benzylpipéride-4-yl)-2-méthoxy-5-nitrobenzamide, dont le fumarate fond à 145-147°C;
 le N-(1-benzylpipéride-4-yl)-2-allyloxy-4-amino-5-nitrobenzamide, dont le fumarate fond à 191-193°C;
 le N-(1-cyclohexylméthylpipéride-4-yl)-2-allyloxy-4-amino-5-nitrobenzamide, dont le fumarate fond à 203-205°C (déc.);
 le N-(1-benzylpipéride-4-yl)-2-propargyloxy-4-amino-5-nitrobenzamide, dont le fumarate fond à 213-215°C (déc.);
 le N-(1-benzylpipéride-4-yl)-2-chloro-4-amino-5-nitrobenzamide, dont le fumarate fond à 236-238°C (déc.);
 le N-(1-benzylpipéride-4-yl)-2-acétoxy-4-acétamido-5-nitrobenzamide, p.f. 191-193°C;
 le N-(1-benzylpipéride-4-yl)-2-hydroxy-4-acétamido-5-nitrobenzamide, p.f. 220-222°C;

le N-[1-(3-phénylpropyl)pipéride-4-yl]-2-méthoxy-4-amino-5-nitrobenzamide, dont le chlorhydrate fond à 174-176°C (déc.);
 le N-(1-cyclohexylméthyl-3-méthylpipéride-4-yl)-2-méthoxy-4-amino-5-nitrobenzamide, dont le fumarate fond à 178-180°C;
 le N-(1-β-naphthylméthylpipéride-4-yl)-2-méthoxy-4-amino-5-nitrobenzamide, dont le chlorhydrate monohydrate fond à 185-187°C;
 le N-[1-(3-phénylpropyl)pipéride-4-yl]-2-méthoxy-4-acétamido-5-nitrobenzamide, dont le fumarate fond à 202-204°C (déc.);
 le N-(1-benzylpipéride-4-yl)-2-propargyloxy-5-méthylthiobenzamide, dont le fumarate fond à 175-177°C;
 le N-(1-benzylpipéride-4-yl)-2-hydroxy-5-méthylthiobenzamide, dont le chlorhydrate fond à 246-248°C;
 le N-(1-benzylpipéride-4-yl)-2-benzoyloxy-5-méthylthiobenzamide, dont le chlorhydrate fond à 193-195°C;
 le N-(1-benzylpipéride-4-yl)-2-benzoyloxy-5-méthylsulfinylbenzamide, dont le chlorhydrate fond à 166-168°C;
 le N-(1-p-méthoxybenzylpipéride-4-yl)-2-méthoxy-4-amino-5-nitrobenzamide, dont le chlorhydrate fond à 220-222°C (déc.);
 le N-(1-phénylthiopyrrolidone-4-yl)-2-propargyloxy-5-méthylthiobenzamide, dont le fumarate fond à 196-198°C (déc.);
 le N-(1-benzylpipéride-4-yl)-2-éthoxy-4-amino-5-nitrobenzamide, dont le fumarate fond à 228-230°C (déc.);
 le N-[1-(3-p-fluorobenzoylpropyl)pipéride-4-yl]-2-méthoxy-4-amino-5-nitrobenzamide, dont le chlorhydrate monohydrate fond à 222-224°C (déc.);
 le N-[1-3,4-méthylènedioxybenzyl)pipéride-4-yl]-2-méthoxy-4-amino-5-nitrobenzamide, dont le fumarate fond à 231-233°C (déc.), et
 le N-éthyl-N-(1-benzylpipéride-4-yl)-2-méthoxy-5-nitrobenzamide, dont le chlorhydrate fond à 210-212°C (déc.).

Les fumarates mentionnés précédemment sont obtenus par addition d'acide fumarique en quantité stœchiométrique à une solution éthanolique chaude à base de pipéridine. La solution chaude obtenue est refroidie et le fumarate est cristallisé.

Exemple 2:

On fait bouillir au reflux pendant 3 h un mélange de N-(1-benzylpipéride-4-yl)-2-acétoxy-4-acétamido-5-nitrobenzamide (1,4 g; 0,0031 mol) (préparé suivant le mode opératoire décrit dans l'exemple 1), d'hydroxyde de sodium (0,3 g; 0,0062 mol), d'eau (25 ml) et d'éthanol (12,5 ml). On dilue ensuite ce mélange avec de l'eau, on neutralise avec de l'acide chlorhydrique dilué, on sépare le solide par filtration, on lave à l'eau puis au diéthyléther, ce qui permet d'obtenir 1,1 g de N-(1-benzylpipéride-4-yl)-2-hydroxy-4-acétamido-5-nitrobenzamide (p.f. 220-222°C).

Exemple 3:

On fait bouillir au reflux pendant 3 h un mélange de N-(1-benzylpipéride-4-yl)-2-hydroxy-4-acétamido-5-nitrobenzamide (1 g; 0,0024 mol) (préparé comme décrit dans l'exemple 2), d'hydroxyde de sodium (0,2 g; 0,0048 mol), d'eau (25 ml) et d'éthanol (12,5 ml). On dilue ensuite le mélange avec de l'eau, on neutralise avec de l'acide chlorhydrique dilué et l'on recueille le précipité par filtration. Ce précipité est lavé à l'eau puis avec du diéthyléther, ce qui donne 0,9 g de N-(1-benzylpipéride-4-yl)-2-hydroxy-4-amino-5-nitrobenzamide. Ce composé est traité avec une solution saturée d'acide chlorhydrique dans le méthanol, ce qui fournit le chlorhydrate qui est recristallisé de l'éthanol. Le chlorhydrate de N-(1-benzylpipéride-4-yl)-2-hydroxy-4-amino-5-nitrobenzamide est ainsi obtenu (p.f. 248-250°C, déc.).

Exemple 4:

On fait bouillir au reflux pendant 2 h un mélange de N-(1-benzylpipéride-4-yl)-2-méthoxy-4-acétamido-5-nitrobenzamide (4,26 g; 0,01 mol) (préparé suivant le processus décrit dans l'exemple 1), d'acide chlorhydrique concentré (5 ml), de méthanol (40 ml) et d'eau (40 ml). Le solvant est éliminé sous vide et le solide est recristallisé de l'éthanol pour donner 3,4 g de chlorhydrate de N-

(1-benzylpipéride-4-yl)-2-méthoxy-4-amino-5-nitrobenzamide (p.f. 218-220° C, déc.)

Exemple 5:

On fait bouillir au reflux pendant 2 h une suspension de N-(1-benzylpipéride-4-yl)-2-acétoxy-4-acétamido-5-nitrobenzamide (4,5 g; 0,01 mol) (préparé suivant le processus décrit dans l'exemple 1) dans l'éthanol (25 ml), l'acide chlorhydrique concentré (4,5 ml) et l'eau (50 ml). On dilue le mélange avec de l'eau, on le rend alcalin avec du bicarbonate de sodium et on l'extrait au chloroforme. La solution organique est séchée (Na₂SO₄), le solvant est éliminé sous vide et le résidu est trituré avec du diéthyléther, ce qui donne un produit solide, lequel est traité par une solution saturée d'acide chlorhydrique dans l'éthanol. Après cristallisation par l'éthanol, on obtient 3 g de chlorhydrate de N-(1-benzylpipéride-4-yl)-2-hydroxy-4-amino-5-nitrobenzamide (p.f. 248-250° C, déc.).

Exemple 6:

Une solution de N-(1-benzylpipéride-4-yl)-2-méthoxy-4-amino-5-nitrobenzamide (3,8 g; 0,01 mol) (préparé comme décrit dans l'exemple 1) dans le chlorure de méthylène (70 ml) est ajoutée à une autre solution de tribromure de bore (2,84 ml; 0,03 mol) dans le chlorure de méthylène (20 ml). Le mélange est agité à température ambiante pendant 24 h, puis versé dans un mélange d'une solution saturée de bicarbonate de sodium dans l'eau (250 ml) et de chlorure de méthylène (100 ml). La solution organique décantée est séchée et le solvant est éliminé sous vide pour donner une pâte qui est triturée avec de l'éther de pétrole. Le résidu obtenu est traité par une solution d'acide chlorhydrique dans l'éthanol, ce qui fournit 3 g de chlorhydrate de N-(1-benzylpipéride-4-yl)-2-hydroxy-4-amino-5-nitrobenzamide (p.f. 248-250° C, déc.).

Exemple 7:

On ajoute successivement du N,N'-dicyclohexylcarbodiimide (4,12 g; 0,02 mol) et de la 1-benzyl-4-aminopipéridine (3,8 g; 0,02 mol) à une solution d'acide de 2-méthoxy-4-acétamido-5-nitrobenzoïque (5,1 g; 0,02 mol) dans le chlorure de méthylène (125 ml). Après agitation pendant une nuit à température ambiante, on sépare par filtration la N,N'-dicyclohexylurée insoluble, on lave la solution avec de l'eau, on sèche (Na₂SO₄) et l'on élimine le solvant sous vide pour obtenir un produit solide. Ce dernier est mis en suspension dans le méthanol chaud et traité avec la quantité stœchiométrique d'acide fumarique, ce qui donne une solution à partir de laquelle on cristallise le fumarate de N-(1-benzylpipéride-4-yl)-2-méthoxy-4-acétamido-5-nitrobenzamide (6,2 g). Après recristallisation par le méthanol, ce composé fond à 204-206° C.

Exemple 8:

Une solution de chlorure de 2-méthoxy-4-acétamido-5-nitrobenzoyle (8,2 g; 0,03 mol) dissous dans le tétrahydrofurane anhydre (45 ml) est ajoutée petit à petit à une autre solution de 1-benzyl-4-aminopipéridine (5,25 g; 0,028 mol) et de triéthylamine (3,87 ml; 0,028 mol) dans le tétrahydrofurane anhydre (45 ml) à température ambiante. Une fois cette addition terminée, le mélange est abandonné à température ambiante, sous agitation pendant une nuit, puis concentré sous vide, versé dans l'eau et extrait au chloroforme. La solution organique est séchée (Na₂SO₄) et le solvant est éliminé sous vide. Le résidu est mis en suspension dans le méthanol chaud et traité avec la quantité stœchiométrique d'acide fumarique pour donner une solution à partir de laquelle on cristallise le fumarate de N-(1-benzylpipéride-4-yl)-2-méthoxy-4-acétamido-5-nitrobenzamide (13,1 g) (p.f. 204-206° C).

Exemple 9:

A une solution de N-(1-benzylpipéride-4-yl)-2-méthoxy-4-amino-5-nitrobenzamide (3,8 g; 0,01 mol) (préparé comme décrit dans les exemples 1 ou 4) dans l'acétone (100 ml) et le chloroforme (100 ml),

on ajoute de l'iodure de méthyle (1,25 ml; 0,02 mol). Après agitation à température ambiante pendant 8 h, on ajoute une quantité supplémentaire d'iodure de méthyle (1,25 ml; 0,02 mol) et l'on abandonne le mélange à température ambiante pendant 15 h, puis on filtre, on recueille un produit solide qui est lavé avec le diéthyléther pour donner 4,8 g d'iodure de N-(1-benzylpipéride-4-yl)-2-méthoxy-4-amino-5-nitrobenzamide méthyle. Après recristallisation par un mélange d'eau/méthanol, le produit fond à 232-234° C (déc.).

Exemple 10:

A une solution de N-(1-benzylpipéride-4-yl)-2-méthoxy-4-acétamido-5-nitrobenzamide (3,7 g; 0,0087 mol) (préparé suivant le processus décrit dans l'exemple 1) dans l'acide acétique glacial (25 ml), on ajoute une solution d'eau oxygénée à 30% (2,0 ml). On chauffe le mélange pendant 12 h à une température comprise entre 70 et 75° C, on élimine le solvant sous vide et l'on traite le résidu avec de l'eau, on rend alcalin avec une solution aqueuse diluée d'hydroxyde de sodium et on extrait au chlorure de méthylène. La solution organique est lavée à l'eau, séchée (Na₂SO₄), et le solvant est éliminé sous vide pour donner un résidu qui, trituré avec le diéthyléther, fournit le N'-oxyde de N-(1-benzylpipéride-4-yl)-2-méthoxy-4-acétamido-5-nitrobenzamide (1,6 g) (p.f. 184-186° C, déc.).

Les exemples suivants illustrent les compositions pharmaceutiques selon l'invention.

Exemple 11:

50000 capsules renfermant chacune 0,5 mg de chlorhydrate de N-(1-benzylpipéride-4-yl)-2-méthoxy-4-amino-5-nitrobenzamide sont préparées conformément à la formulation suivante:

chlorhydrate de N-(1-benzylpipéride-4-yl)-2-méthoxy-4-amino-5-nitrobenzamide	25 g
acide citrique	50 g
stéarate de magnésium	5000 g
lactose pulvérisé à sec	11 175 g
Pluronic F-68	2000 g
laurylsulfate de sodium	1750 g

Mode opératoire:

On mélange le N-(1-benzylpipéride-4-yl)-2-méthoxy-4-amino-5-nitrobenzamide, l'acide citrique, le laurylsulfate de sodium, le lactose et le Pluronic F-68, et on passe ce mélange au tamis d'une ouverture de mailles de 0,6 mm. On ajoute le stéarate de magnésium et le mélange est encapsulé dans des capsules de gélatine de dimensions appropriées.

Exemple 12:

100000 comprimés renfermant chacun 1 mg de chlorhydrate de N-(1-benzylpipéride-4-yl)-2-méthoxy-4-amino-5-nitrobenzamide sont préparés à partir de la formulation suivante:

chlorhydrate de N-(1-benzylpipéride-4-yl)-2-méthoxy-4-amino-5-nitrobenzamide	100 g
cellulose microcristalline	1850 g
lactose pulvérisé à sec	9820 g
amidon carboxyméthylé	570 g
stéaryl fumarate de sodium	80 g
silice colloïdale	80 g

Mode opératoire:

Toutes les poudres sont passées au tamis de largeur de mailles de 0,6 mm. Elles sont ensuite mélangées dans un appareil mélangeur approprié pendant 30 min et compressées en comprimés de 125 mg en utilisant des disques de 6 mm et des poinçons biseautés à plat. Le temps de désaggrégation de ces comprimés est d'environ 60 s.

Exemple 13:

10000 suppositoires renfermant chacun 1 mg de chlorhydrate de

N-(1-benzylpipéride-4-yl)-2-méthoxy-4-amino-5-nitrobenzamide sont préparés comme suit:

chlorhydrate de N-(1-benzylpipéride-4-yl)-2-méthoxy-4-amino-5-nitrobenzamide	10 g
huile de théobromine	19990 g

Mode opératoire:

L'huile de théobromine est fondue et le composé actif est mis en suspension dans celle-ci. Le mélange est ensuite versé dans des moules appropriés pour suppositoires, de manière à obtenir des suppositoires de 2,0 g.

Exemple 14:

50 000 ampoules renfermant chacune 0,5 mg de chlorhydrate de N-(1-benzylpipéride-4-yl)-2-méthoxy-4-amino-5-nitrobenzamide sont préparées en utilisant la formulation suivante:

chlorhydrate de N-(1-benzylpipéride-4-yl)-2-méthoxy-4-amino-5-nitrobenzamide	25 g
chlorure de sodium	500 g
eau, qualité injectable, q.s.	100 l

Mode opératoire:

Le chlorhydrate de N-(1-benzylpipéride-4-yl)-2-méthoxy-4-amino-5-nitrobenzamide et le chlorure de sodium sont dissous dans environ 80 l d'eau tout en chauffant légèrement. La solution est diluée avec de l'eau jusqu'à 100 l, passée à travers un filtre retenant les bactéries et répartie dans des ampoules de verre de 2 ml, de façon connue. La production de la solution injectable peut se faire dans des

conditions stériles. Il est également possible d'opérer dans des conditions normales et de stériliser ensuite à chaud les ampoules remplies.

Exemple 15:

1000 flacons (de capacité 150 ml) renfermant chacun 15 mg de chlorhydrate de N-(1-benzylpipéride-4-yl)-2-méthoxy-4-amino-5-nitrobenzamide sont préparés comme suit:

chlorhydrate de N-(1-benzylpipéride-4-yl)-2-méthoxy-4-amino-5-nitrobenzamide	15 g
sorbitol	70000 g
acide sorbique	125 g
acide citrique	125 g
eau distillée, q.s.	150 l
agent aromatisant	q.s.

Mode opératoire:

Le chlorhydrate de N-(1-benzylpipéride-4-yl)-2-méthoxy-4-amino-5-nitrobenzamide et l'acide sorbique sont dissous dans 100 l d'eau, puis on ajoute le sorbitol, l'acide citrique et l'agent aromatisant, sous agitation, jusqu'à dissolution. Le mélange est dilué à 150 l et réparti dans les flacons.

Des compositions similaires à celles décrites dans les exemples 11 à 15 peuvent être préparées en renfermant, comme ingrédient actif, des dérivés de la pipéridine de formule générale I autres que le N-(1-benzylpipéride-4-yl)-2-méthoxy-4-amino-5-nitrobenzamide, par exemple d'autres produits conformes aux formules mentionnées dans les exemples 1 à 10 ou à la fin de ces exemples.